

ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-10-8-14

НОВЫЙ ВАЗОДИЛАТАТОР НАТРИЯ L-АРГИНИНА СУКЦИНАТ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ I ФАЗЫ

В. В. Стельмах¹, А. Л. Коваленко², О. С. Кетлинская³,
Т. В. Харитоновна³, Е. И. Дрогомирецкая¹

Целью исследования была оценка безопасности и переносимости нового периферического вазодилатора Унифузол (натрия L-аргинина сукцинат, раствор для инфузий 1,4 %, производства ООО “НТФФ “ПОЛИСАН”, Россия) при разной скорости введения здоровым добровольцам, и изучение фармакокинетических параметров. В открытом рандомизированном клиническом исследовании I фазы на 48 здоровых добровольцах проводили оценку параметров безопасности унифузола при однократном инфузионном введении в 3 режимах (250 мл со скоростью 3 и 4,5 мл/мин и 500 мл со скоростью 4,5 мл/мин) с регистрацией нежелательных явлений, оценкой жизненно важных показателей, изучением данных лабораторно-инструментальных методов исследования в динамике, а также определением фармакокинетических параметров янтарной кислоты и аргинина (AUC , C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$) с помощью высокоэффективной жидкостной хромато-масс-спектрометрии высокого разрешения. Определены значения отношения $AUC_{0-4}/AUC_{0-\infty}$ для янтарной кислоты и аргинина, которые составили, соответственно, 99,6 и 86,6 %. Значения фармакокинетических показателей для янтарной кислоты и аргинина были установлены соответственно: медиана максимальной концентрации в плазме крови добровольцев (C_{max}) — 18,0 (межквартильный интервал (МКИ) 12,9 – 20,6) и 46,1 (МКИ 25,5 – 57,0) мкг/мл; медиана времени достижения максимальной концентрации ($T_{C_{max}}$) — 0,8 (МКИ 0,6 – 0,8) и 0,9 (МКИ 0,8 – 0,9) ч; среднее значение AUC_{0-4} — (19,9 ± 8,0) и (71,8 ± 27,5) мкг · ч/мл; среднее значение $AUC_{0-\infty}$ — (19,9 ± 8,0) и (83,2 ± 31,5) мкг · ч/мл; C_{max}/AUC_{0-4} по медиане — 0,9 (МКИ 0,9 – 1,0) при среднем значении (0,7 ± 0,2) ч⁻¹, что свидетельствует о фармакокинетическом профиле метаболитов, в целом характерного для внутривенного введения препарата с постоянной скоростью в течение короткого промежутка времени (короткая внутривенная инфузия препарата). Установлена однокамерная фармакокинетическая модель для янтарной кислоты и двухкамерная — для аргинина, однако для обоих веществ также нельзя исключить трехкамерную модель зависимости концентрации плазмы крови от времени. Всего у добровольцев было зарегистрировано 21 нежелательное явление (наиболее типичные — гиперемия кожи, першение в горле, сухость во рту), относящиеся к легкой степени тяжести; случаев прекращения участия в связи с развитием нежелательных явлений не отмечено. Получены доказательства благоприятного профиля безопасности и хорошей общей и локальной переносимости унифузола при разной скорости введения здоровым добровольцам. Результаты позволяют рекомендовать проведение второй фазы клинических испытаний по изучению ангиопротективных и эндотелиопротективных свойств препарата.

Ключевые слова: вазодилатирующее средство; унифузол; аргинина сукцинат; клинические исследования; I фаза; L-аргинин; янтарная кислота; оксид азота.

ВВЕДЕНИЕ

Унифузол (раствор для инфузий 1,4 %, производства ООО “НТФФ “ПОЛИСАН”, Санкт-Петербург) — сбалансированный осмолярный инфузионный раствор, содержит аргинина натрия сукцината 14,0 г (янтарная кислота — 5,28 г, L-Аргинин (аргинин) — 7,80 г); и вспомогательные вещества: натрия хлорид — 6,00 г, калия хлорид — 0,300 г, магния хлорид гексагидрат (в пересчете на безводный) — 0,120 г, натрия гидроксид — 1,788 г, вода для инъекций — до 1 л, за

счет чего обладает эндотелиопротективным действием и относится к фармакотерапевтической группе вазодилатирующих средств (Код АТХ: C04AX). Специфическая фармакологическая активность инфузионного препарата унифузол реализуется вследствие взаимопотенцирующего действия его активных компонентов, представляющих собой естественные, физиологические биоэлементы для организма человека. На экспериментальной модели эндотелиальной дисфункции инфузионный раствор натрия L-аргинина сукцината продемонстрировал выраженное эндотелиопротекторное и ангиопротекторное действие [2, 3].

Входящий в состав препарата аргинин (2-амино-5-гуанидиновалериановая кислота) является условно-незаменимой аминокислотой. Аргинин реализует свое фармакологическое действие через метаболит — оксид азота, который является главным соединением в регуляции сосудистого тонуса, микроциркуляции и других жизненно важных процессов [6]. Вазодилати-

¹ ФГБОУ ВО “Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова” Министерства здравоохранения РФ, Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр. 47.

² ФГБУН “Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства”, Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1.

³ ООО “НТФФ “ПОЛИСАН”, Россия, 191119, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 112.

рующий эффект аргинина опосредуется через NO, благодаря свойству последнего активировать как растворимую гуанилатциклазу, так и цГМФ-зависимые протеинкиназы, снижать содержание кальция и его способность к взаимодействию с тропонинтропомиозиновым комплексом. При этом усиливается влияние других эндотелий-зависимых дилататоров (ацетилхолина, брадикинина, гистамина) и тормозится влияние вазоконстрикторов (ангиотензина II, тромбоспандина A₂), в том числе образование эндотелина-1, высвобождение норадреналина окончаниями симпатических нервов [9, 11]. По данным разных авторов уровень содержания эндогенного аргинина в сыворотке крови колеблется от 16 до 30 мкг/мл [12].

Янтарная кислота, ее соли и эфиры представляют собой физиологический универсальный внутриклеточный метаболит, прямо или опосредованно участвующий в подавляющем большинстве метаболических реакций организма, не оказывая даже в высоких концентрациях токсического действия. Представления о биологической роли янтарной кислоты и ее соединений за последние десятилетия значительно расширились [5, 7, 8]. Цитопротективное, антиоксидантное и антигипоксическое действие янтарной кислоты и ее производных обусловлено повышением соотношения НАДН/НАД, стимуляцией синтеза мочевины и энергетического обмена в клетках (за счет активации сукцинатдегидрогеназы в митохондриях). При поражении различных органов и систем, в том числе ксенобиотиками, янтарная кислота стимулирует внутриклеточный метаболизм с одновременным повышением устойчивости мембран клеток к свободнорадикальному окислению.

Вышеуказанные фармакологические эффекты аргинина и янтарной кислоты дают основания для разработки их сочетанного, потенцирующего терапевтического применения при целом ряде заболеваний, особенно при сердечно-сосудистой патологии различного генеза с развитием эндотелиальной дисфункции [1, 2]. В доклинических исследованиях на экспериментальной модели эндотелиальной дисфункции [2] унифузол не только препятствовал гибели клеток эндотелия, но и улучшал их функциональную активность, обеспечивая выраженные антигипертензивный и вазодилатирующий эффекты.

В настоящей статье представлены результаты открытого рандомизированного исследования по оценке безопасности и переносимости унифузола (раствор для инфузий 1,4 % производства ООО “НТФФ “ПОЛИСАН”, Россия) у здоровых добровольцев и изучению некоторых фармакокинетических параметров (I фаза).

Первичной целью настоящего исследования явилось изучение безопасности и переносимости препарата унифузол (раствор для инфузий 1,4 % производства ООО “НТФФ “ПОЛИСАН”, Россия) при разной скорости введения здоровым добровольцам. Вторичной целью исследования являлось изучение парамет-

ров фармакокинетики (AUC , C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$) активных компонентов унифузола — янтарной кислоты и аргинина у здоровых добровольцев после однократного инфузионного введения препарата в дозе 250 мл со скоростью 4,5 мл/мин.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в соответствии с Федеральным законом РФ № 61-ФЗ “Об обращении лекарственных средств”, Правилами обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата, утвержденных Постановлением Правительства РФ от 13 сентября 2010 г. № 714, этическими принципами Хельсинкской декларации, требованиями ICH GCP, ГОСТом Р52379-2005 “Надлежащая клиническая практика”.

В исследование было включено 48 здоровых добровольцев мужского и женского пола. Все 48 добровольцев завершили участие в исследовании согласно Протоколу. Критерии включения предусматривали возраст 18 – 45 лет, верифицированный диагноз “здоров”, индекс массы тела (ИМТ) от 18,5 до 30 кг/м² при массе тела свыше 50 кг, согласие использовать двойной барьерный метод контрацепции в ходе всего исследования и 90 дней после окончания участия в исследовании, для женщин детородного возраста — отрицательный тест на беременность в моче, отсутствие лактации. В исследование не включались субъекты, имеющие индивидуальную непереносимость к любым компонентам исследуемого препарата, отклонения от нормы основных жизненных показателей, отклонения от нормы по результатам лабораторно-инструментальных методов обследования, хронические заболевания, а также перенесшие острые инфекционные заболевания менее чем за 4 недели до начала исследования; принимающие лекарственные препараты и/или пищевые добавки, злоупотребляющие алкоголем, наркотическими веществами, выкуривающие более 10 сигарет в день.

Для добровольца и врача-исследователя исследование было открытым. Рандомизационный номер добровольцам присваивали с помощью генератора случайных чисел (Statistica 6.0). После получения письменного информированного согласия добровольцы прошли скрининговое обследование на предмет соответствия критериям включения/невключения. Длительность скрининга составила от 3 до 14 сут. Обследование добровольцев на скрининге включало: сбор анамнеза и первичный физикальный осмотр; регистрацию ЭКГ в 12 отведениях; стандартные лабораторные исследования (общий анализ мочи, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, анализ крови на ВИЧ, HBsAg, HCV, RW); тест мочи на наркотические вещества и трициклические антидепрессанты; тест на наличие алкоголя в выдыхаемом воздухе; тест на беременность в моче (для женщин).

Оценка параметров безопасности при инфузионном введении унифузола (раствор для инфузий 1,4 % производства ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия) у здоровых добровольцев проводилась при различных режимах введения: в группе 1 ($n = 12$) однократное введение 250 мл раствора со скоростью 3 мл/мин; в группе 2 ($n = 24$) однократное введение 250 мл раствора со скоростью 4,5 мл/мин; в группе 3 ($n = 12$) однократное введение 500 мл раствора со скоростью 4,5 мл/мин.

Безопасность оценивали при регистрации нежелательных явлений, оценке жизненно важных показателей, изучении данных лабораторно-инструментальных методов исследования в динамике у здоровых добровольцев. Конечными точками оценки безопасности и переносимости препарата являлись: нежелательные явления; данные электрокардиограммы в 12 отведениях; жизненно важные показатели (уровень артериального давления, частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений, температура тела); данные лабораторных исследований для оценки безопасности (клинический анализ крови, биохимический анализ крови (с определением щелочной фосфатазы, аспаргатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, глюкозы, креатинина, общего билирубина, холестерина, общего белка, концентраций натрия, калия, магния), общий анализ мочи; местная переносимость препарата при внутривенном введении: наличие зуда, гиперемии, жжения в месте введения.

Для достижения вторичной цели исследования проводили: 1) определение фармакокинетических параметров янтарной кислоты и аргинина при однократном внутривенном введении унифузола (раствор для инфузий 1,4 %) в объеме 250 мл со скоростью 4,5 мл/мин (AUC , C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$); 2) определение межличностной вариации и гендерных различий фармакокинетических параметров янтарной кислоты и аргинина у здоровых добровольцев; 3) определение компартментности (камерности) фармакокинетической модели, более всего соответствующей полученным концентрациям при однократном введении (однокамерная, двухкамерная или трехкамерная фармакокинетическая модель посредством пакета SimBiology в составе программного комплекса MatLab-2016).

Поскольку действующие компоненты унифузола являются естественными метаболитами и присутствуют в плазме крови здорового человека, было проведено определение уровня этих компонентов в плазме крови добровольцев до начала введения унифузола, а также через 10, 20, 30, 45, 55, 75, 90, 105, 120, 150 мин; через 3, 4, 5 и 6 ч после начала введения унифузола. Заборы крови осуществляли с помощью индивидуального кубитального катетера, который удаляли из вены не позднее 6 ч после его установки. Всего забирали 15 образцов крови. Расчет фармакокинетических параметров производили с учетом эндогенного содержания янтарной кислоты и аргинина в плазме крови добровольцев до начала инфузионного введения изучаемого препарата. Выбор группы для определения фармако-

кинетических показателей основан на результатах, полученных в отчете доклинического исследования фармакокинетики унифузола у кроликов [3].

Количественное определение янтарной кислоты и аргинина в плазме крови осуществляли с помощью валидированных согласно требованиям Руководства по экспертизе лекарственных средств [4] методов ВЭЖХ и тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС) с учетом того, что аналиты являются эндогенными соединениями. Концентрацию янтарной кислоты и аргинина в образцах плазмы крови определяли методом ВЭЖХ-МС/МС на высокоэффективном жидкостном хроматографе Shimadzu Prominence с масс-спектрометром с электроспрейонизацией и тройным квадрупольным масс-анализатором AB Sciex.

В ходе исследования рассчитывали следующие фармакокинетические характеристики активных компонентов унифузола — янтарной кислоты и аргинина: C_{max} — максимальная плазменная концентрация; $T_{C_{max}}$ — время достижения максимальной концентрации в плазме крови; AUC — площадь под фармакокинетической кривой; AUC_{0-t} — площадь под фармакокинетической кривой, начиная с нулевого значения времени (момент приема препарата) до времени отбора последнего образца крови с определяемой концентрацией активного компонента. В пределах длительности наблюдений AUC_{0-t} рассчитывали методом логарифмических трапеций, а $AUC_{0-\infty}$ — экстраполяцией данных до бесконечности,

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + Ct/kel,$$

где Ct и kel — расчетные значения концентрации лекарственного средства в последней пробе и константы элиминации, полученные с использованием метода линейной регрессии; C_{max}/AUC — отношение максимальной концентрации к площади под кривой от времени приема препарата до последнего определения концентрации.

Статистический анализ фармакокинетики проведен у добровольцев группы 2 после однократного введения препарата в объеме 250 мл со скоростью 4,5 мл/мин по следующему плану:

построение графиков зависимости концентрации от времени для каждого добровольца в исходных единицах, а также построение графиков зависимости средних значений концентрации от времени для янтарной кислоты и аргинина после внутривенного капельного введения унифузола в объеме 250 мл со скоростью 4,5 мл/мин;

установление значений показателей C_{max} и $T_{C_{max}}$ у каждого добровольца для янтарной кислоты и аргинина после применения лекарственного препарата. В качестве значения C_{max} принимали первое (по времени) наибольшее значение активных компонентов в крови. Значением $T_{C_{max}}$ являлось время достижения C_{max} . Проведен расчет показателей AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$; периода полувыведения $T_{1/2}$ на основе бескамерной модели;

определение межиндивидуальной вариации и гендерных различий фармакокинетических параметров янтарной кислоты и аргинина у добровольцев;

определение компартментности (камерности) фармакокинетической модели, более всего соответствующей полученным концентрациям янтарной кислоты и аргинина при однократном дозировании (расчеты проведены посредством пакета SimBiology в составе программного комплекса MatLab-2016).

Математико-статистический анализ результатов осуществляли с использованием пакетов Microsoft Excel 2010 с надстройкой AtteStat, MatLab-12 и Statistica 10.0. Для определения нормальности использовался критерий Шапиро — Уилка. Для оценки различий количественных данных, не подчинявшихся нормальному закону распределения, между группами с различным режимом дозирования препарата использован *U*-тест Манна — Уитни (Mann — Whitney test). Для сравнения количественных данных, подчинявшихся нормальному закону распределения, рассчитывали *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок (*t*-test for independent samples). Для сравнения качественных показателей (долей) и оценки значимости обнаруженных различий в частоте их появления использовали точный критерий Фишера (Fisher exact). Величина ошибки для подтверждения нулевой гипотезы должна была превышать 0,05 (при $p < 0,05$ нулевую гипотезу отклоняли, а при $p > 0,05$ — принимали). Величину ошибки для попарных множественных сравнений 3 групп определяли с учетом поправки Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По итогам рандомизации в группу 1 вошли 12 (25 %) добровольцев мужского и женского пола (6 мужчин и 6 женщин), в группу 2 — 24 (50 %) добровольца мужского и женского пола (12 мужчин и 12 женщин) и в группу 3 — 12 (25 %) добровольцев мужского и женского пола (6 мужчин и 6 женщин). Анализ обобщенных демографических и антропометрических данных добровольцев показал, что все они относились к европеоидной расе, возраст добровольцев колебался от 19 до 44 лет ($Me = 27$ лет); вариация массы тела в диапазоне от 52 до 103 кг ($Me = 69,5$ кг), роста — от 150 до 188 см ($Me = 171,0$ см), индекс массы тела — в диапазоне от 18,7 до 29,1 кг/м² (в среднем — 22,8 кг/м²). Результаты сравнительной оценки исследуемых параметров добровольцев показали, что статистически значимых различий по демографическим и антропометрическим характеристикам между группами не выявлено.

Значения систолического артериального давления (САД) варьировали от 100 до 130 мм рт. ст. ($Me = 120$ мм рт. ст.); колебания значений диастолического артериального давления (ДАД) находились в диапазоне от 60 до 86 мм рт. ст. ($Me = 75$ мм рт. ст.), частота сердечных сокращений (ЧСС) находилась в диапазоне от 64 до 88 уд/мин ($Me = 72$ уд/мин), частота дыхательных движений (ЧДД) — от 15 до 18 дыха-

тельных движений в минуту ($Me = 16$), а температура тела — в диапазоне от 35,8 до 36,7 °С (медиана = 36,6 °С). Сравнительная оценка жизненно важных показателей сформированных групп добровольцев не выявила статистически значимых различий между исследуемыми группами. Проведенное лабораторно-инструментальное обследование добровольцев на скрининге не выявило отклонений от нормы.

Переносимость и безопасность

У всех добровольцев в ходе исследования значения жизненно важных показателей (САД, ДАД, ЧСС, ЧДД и температура тела) не покидали диапазона нормальных значений после всех изученных режимов введения унифузола. Сравнительный анализ влияния различных режимов введения препарата на исследуемые параметры ЭКГ показал, что ни в период обследования, ни на этапе введения исследуемого препарата значимых изменений параметров ЭКГ в исследуемых группах не выявлено. Различные режимы введения препарата не оказывали существенного влияния на уровень исследуемых показателей биохимического анализа крови и общего анализа мочи в динамике.

В ходе исследования установлено, что все 3 используемых в исследовании режима дозирования унифузола, соответствующих инфузионному введению препарата в объеме 250 мл со скоростью 3 мл/мин; 4,5 мл/мин и 500 мл со скоростью 4,5 мл/мин, можно считать оптимальными на основании отсутствия статистически значимых различий между группами по количеству зарегистрированных нежелательных явлений.

В исследовании зарегистрировано 21 нежелательное явление легкой степени тяжести, затрагивающее изменения соматического статуса, а также незначительные отклонения в лабораторных показателях добровольцев. Нежелательные явления, связанные с соматическим статусом, отнесенные к классу МКБ-10 “Общие симптомы и признаки” (R50-R69): “Гиперемия кожи” зарегистрированы у 2 (9,5 %) здоровых добровольцев; “Першение в горле” и “Сухость во рту” классифицированы согласно МКБ-10 как “Симптомы и признаки, относящиеся к коже и подкожной клетчатке” (R20-R23) встречались у 2 (9,5 %) здоровых добровольцев. Статистически значимых различий по частоте развития нежелательных явлений между группами не выявлено ($p = 0,6668$).

Нежелательные явления, связанные с изменением лабораторных показателей крови добровольцев, отнесенные к классу МКБ-10 “Отклонения от нормы, выявленные при исследовании крови, при отсутствии установленного диагноза” (R70-R79) не имели определенной тенденции, носили разнонаправленный характер и скорее всего были связаны с индивидуальными особенностями добровольцев. Случаев прекращения участия в связи с развитием нежелательных явлений не отмечено. Летальных исходов и прочих серьезных не-



Рис. 1. Динамика концентрации янтарной кислоты в плазме крови добровольцев после однократного инфузионного введения унифузола в дозе 250 мл со скоростью 4,5 мл/мин.

желательных явлений во время исследования не зарегистрировано.

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод о благоприятном профиле безопасности и хорошей общей и локальной переносимости унифузола при внутривенном капельном введении препарата в объеме 250 мл со скоростью 3 и 4,5 мл/мин и 500 мл со скоростью 4,5 мл/мин здоровым добровольцам.

Фармакокинетические параметры. Проведенный анализ исходных эндогенных концентраций янтарной кислоты и аргинина в плазме крови добровольцев группы 2 показал соответствие установленных значений эндогенных концентраций исследуемых веществ литературным данным [10]. Эндогенная концентрация янтарной кислоты до введения унифузола определялась в пределах 0,34 – 0,66 мкг/мл (Me — 0,39 мкг/мл); эндогенная концентрация аргинина варьировала в пределах 13,10 – 24,80 мкг/мл (Me — 16,60 мкг/мл).

При проведении фармакокинетического исследования установлено, что значение медианы максимальной концентрации (C_{\max}) янтарной кислоты в плазме крови добровольцев составила 18,0 мкг/мл, а медиана времени достижения максимальной концентрации ($T_{C_{\max}}$) — 0,8 ч от начала внутривенного введения препарата. Через 6 ч после начала инфузии наблюдалось снижение концентрации янтарной кислоты до исходных значений эндогенного уровня (рис. 1).

Для аргинина значение максимальной концентрации (C_{\max}) в плазме крови добровольцев составило 46,1 мкг/мл, а медиана времени достижения максимальной концентрации ($T_{C_{\max}}$) — 0,9 ч от начала введения. Необходимо отметить, что через 6 ч не происходило снижения концентрации аргинина до исходных значений эндогенного уровня, в отличие от концентраций янтарной кислоты (рис. 2).

В ходе анализа обобщенных значений и межиндивидуальной вариации фармакокинетических параметров определены значения отношения $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$

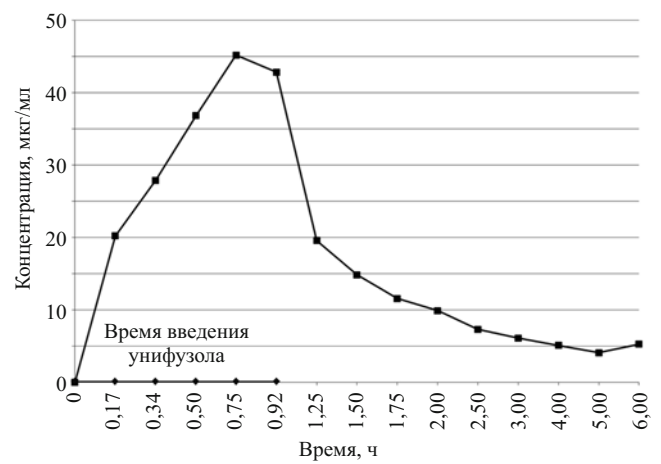


Рис. 2. Динамика концентрации аргинина в плазме крови добровольцев после однократного инфузионного введения унифузола в дозе 250 мл со скоростью 4,5 мл/мин.

для янтарной кислоты и аргинина, которые составили, соответственно, 99,6 и 86,6 %. При этом значения фармакокинетических показателей для янтарной кислоты и аргинина были установлены соответственно: медиана максимальной концентрации в плазме крови добровольцев (C_{\max}) — 18,0 (нижняя и верхняя квартили 12,9 и 20,6) и 46,1 (нижняя и верхняя квартили = 25,5 и 57,0) мкг/мл; медиана времени достижения максимальной концентрации ($T_{C_{\max}}$) — 0,8 (нижняя и верхняя квартили = 0,6 и 0,8) и 0,9 (нижняя и верхняя квартили = 0,8 и 0,9) ч; среднее значение AUC_{0-t} — (19,9 ± 8,0) и (71,8 ± 27,5) мкг · ч/мл; среднее значение $AUC_{0-\infty}$ — (19,9 ± 8,0) и (83,2 ± 31,5) мкг · ч/мл; C_{\max}/AUC_{0-t} по медиане — 0,9 (нижняя и верхняя квартили = 0,9 и 1,0) при среднем значении (0,7 ± 0,2) ч⁻¹, что свидетельствует о фармакокинетическом профиле метаболитов, в целом характерного для внутривенного введения препарата с постоянной скоростью в течение короткого промежутка времени (короткая внутривенная инфузия препарата).

Для определения возможных гендерных различий в фармакокинетике активных метаболитов унифузола проведен сравнительный анализ между добровольцами женского и мужского пола. При анализе гендерных различий фармакокинетических параметров янтарной кислоты и аргинина в плазме крови добровольцев после однократного введения унифузола в дозе 250 мл со скоростью 4,5 мл/мин выявлены статистически значимые различия по показателям C_{\max} ($p = 0,0087$), AUC_{0-t} ($p = 0,0411$) и $AUC_{0-\infty}$ ($p = 0,0411$). Значения показателей $T_{C_{\max}}$ и C_{\max}/AUC_{0-t} достоверно не различались у добровольцев мужского и женского пола. Полученные данные свидетельствуют о выраженности гендерных и межиндивидуальных различий фармакокинетических параметров янтарной кислоты и аргинина в плазме крови добровольцев после однократного введения унифузола в объеме 250 мл со скоростью 4,5 мл/мин.

Результаты анализа компартментности (камерности) фармакокинетической модели зависимости кон-

центрации в плазме крови от времени показали, что наиболее оптимальной по качеству и сложности для янтарной кислоты является однокамерная модель, для аргинина — двухкамерная. Однако для обоих веществ также нельзя исключить трехкамерную фармакокинетическую модель зависимости концентрации в плазме крови от времени вследствие незначительных различий теоретических фармакокинетических кривых по показателю MSE между моделями (для янтарной кислоты ошибка модели (MSE) составила 1,033 и 1,168 для одно- и трехкамерной моделей соответственно; для аргинина ошибка модели (MSE) составила 3,115 и 3,399 для двух- и трехкамерной моделей соответственно) и наличия межиндивидуальных и гендерных различий фармакокинетических показателей.

Таким образом, по результатам проведенного исследования безопасности и переносимости унифузола при разной скорости введения и фармакокинетических параметров янтарной кислоты и аргинина при однократном введении препарата в объеме 250 мл со скоростью 4,5 мл/мин здоровым добровольцам установлена хорошая общая и локальная переносимость препарата на основании отсутствия достоверных различий показателей жизненно важных функций организма, данных физикального осмотра и данных лабораторно-инструментальных методов обследования на протяжении всего исследования, по сравнению с исходными данными. Значения жизненно важных показателей добровольцев не покидали диапазона нормальных значений при различных режимах введения препарата. Всего у добровольцев был зарегистрирован 21 случай нежелательных явлений, относящихся к легкой степени тяжести, что позволяет сделать вывод о благоприятном профиле безопасности и хорошей общей и локальной переносимости унифузола (раствор для инфузий 1,4 % производства ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия) при разной скорости и дозе введения здоровым добровольцам.

Фармакокинетический профиль метаболитов (аргинина и янтарной кислоты) в целом был характерен для внутривенного введения препарата с постоянной скоростью в течение короткого промежутка времени. На основании полученных данных изучения фармакокинетических параметров янтарной кислоты и аргинина при однократном введении унифузола в объеме 250 мл со скоростью 4,5 мл/мин (AUC_{0-1} , $AUC_{0-\infty}$, C_{max} , $T_{C_{max}}$) можно сделать заключение о наличии межиндивидуальной и гендерной вариации анализируемых фармакокинетических параметров. Ожидается, что исследуемый препарат станет эффективным инструментом в кардиологии и сосудистой хирургии, а также в других областях медицины, где показана терапия лекарственными средствами, способными улучшить микроциркуляцию и показатели периферической гемодинамики.

ВЫВОДЫ

1. Результаты проведенного исследования показали хорошую общую и локальную переносимость унифу-

зола (раствор для инфузий 1,4 % производства ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия) на основании отсутствия достоверных различий жизненно важных показателей и данных физикального осмотра добровольцев на протяжении всего исследования по сравнению с исходными данными, полученными до введения препарата.

2. При исследовании безопасности и переносимости унифузола при разной скорости введения здоровым добровольцам установлено, что все 3 режима дозирования (инфузионное введение препарата в объеме 250 мл со скоростью 3 и 4,5 мл/мин и 500 мл со скоростью 4,5 мл/мин), используемые в исследовании, можно считать оптимальными на основании отсутствия статистически значимых различий между группами по количеству зарегистрированных нежелательных явлений, связь с препаратом которых оценена как вероятная или возможная, при отсутствии различий в лабораторных и инструментальных показателях у здоровых добровольцев, принимавших препарат в указанных дозах.

3. При внутривенном введении унифузола в объеме 250 мл со скоростью 4,5 мл/мин максимальная концентрация (C_{max}) янтарной кислоты в плазме крови здоровых добровольцев составила 18 мкг/мл, а медиана времени достижения максимальной концентрации ($T_{C_{max}}$) — 0,8 ч от начала инфузии препарата. Медиана максимальной концентрации (C_{max}) аргинина в плазме крови добровольцев составила 46,1 мкг/мл, а медиана времени достижения максимальной концентрации ($T_{C_{max}}$) — 0,9 ч от начала введения. Вместе с тем через 6 ч от начала внутривенной инфузии не установлено снижение концентрации аргинина до исходных значений эндогенного уровня, в отличие от янтарной кислоты, для которой наблюдалось снижение концентрации до исходных значений эндогенного уровня.

4. Результаты проведенного исследования показали наличие межиндивидуальной и гендерной вариации анализируемых фармакокинетических параметров янтарной кислоты и аргинина у здоровых добровольцев на основании выявленных статистически значимых различий между группами по показателям C_{max} , AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$.

5. В ходе изучения фармакокинетических параметров янтарной кислоты и аргинина при однократном инфузионном введении унифузола в объеме 250 мл со скоростью 4,5 мл/мин определены в качестве оптимальных по качеству и сложности моделей однокамерная — для янтарной кислоты и двухкамерная — для аргинина, однако для обоих веществ также нельзя исключить трехкамерную фармакокинетическую модель зависимости концентрации в плазме крови от времени.

6. Результаты клинического исследования «Открытое рандомизированное исследование по оценке безопасности и переносимости препарата Унифузол® (раствор для инфузий 1,4 % производства ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия) при разной скорости введения здоровым добровольцам и изучению фармакокинети-

ческих параметров. I фаза” позволили рекомендовать препарат унифузол (раствор для инфузий 1,4 % производства ООО “НТФФ “ПОЛИСАН”, Россия) к проведению дальнейших клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. В. Валеев, А. П. Трашков, А. Л. Коваленко и др., *Патол. физиол. и эксперим. тер.*, **60**(4), 52 – 57 (2016).
2. А. Г. Васильев, А. П. Трашков, А. Л. Коваленко и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **79**(11), 11 – 14 (2016).
3. Отчет на тему “Доклиническое исследование фармакокинетических параметров препарата “Унифузол[®], раствор для инфузий” ФГБУН ИТ ФМБА России, Санкт-Петербург (2013).
4. *Руководство по экспертизе лекарственных средств*, том 1, Москва (2013).
5. A. C. Ariza, P. M. Deen, J. H. Robben, *Front Endocrinol. (Lausanne)*, **3**, 22 (2012).
6. R. N. Boger, *J. Nutr.*, **137**, 1650 – 1655 (2007).
7. T. T. Chen, E. I. Maevsky, M. L. Uchite, *Front. Endocrinol.*, **6**, 7 (2015).
8. W. He, F. J. Miao, D. C. Lin, et al., *Nature*, **13**, 429 (2004).
9. M. Khazan, M. Hdayati, *Scimetr*, **3**(1), 1 – 10 (2015).
10. E. M. Mineva, M. Zhang, D. J. Rabinowitz, et al., *Anal. Bioanal. Chem.*, **407**(11), 2955 – 2964 (2015).
11. M. J. Magera, J. K. Helgeson, D. Matern, P. Rinaldo, *Clin. Chem.*, **46**(11), 1804 – 1810 (2000).
12. N. Psychogios, D. D. Hau, J. Peng, et al., *PLoS One*, **16**, **6**(2), e16957 (2011).
13. T. Wittenberger, H. C. Schaller, S. Hellebrand, *J. Mol. Biol.*, **307**(3), 799 – 813 (2001).

Поступила 19.10.18

NEW SODIUM-L-ARGININE SUCCINATE VASODILATOR: PHASE-I INVESTIGATION RESULTS

V. V. Stel'makh¹, A. L. Kovalenko², O. S. Ketlinskaya³,
T. V. Kharitonova³, and E. I. Drogomiretskaya¹

¹ I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Piskarevsky prosp. 47, St. Petersburg, 195067 Russia

² Institute of Toxicology, Federal Biomedical Agency, ul. Bekhtereva 1, St. Petersburg, 192019 Russia

³ POLYSAN Scientific and Technological Pharmaceutical Company, Ligovsky prosp. 112, St. Petersburg, 191119 Russia

The purpose of this study was to evaluate the safety and tolerability of a new peripheral vasodilator, Unifusol-R (sodium-L-arginine succinate, solution for infusions 1.4%) manufactured by POLYSAN Company (Russia) at various rates of administration to healthy volunteers, and study its pharmacokinetic parameters. An open, randomized phase-I clinical study recruited 48 healthy volunteers. Safety was evaluated after a single infusion of Unifusol at one of three different administration rates (250 mL at a rate of 3 and 4.5 mL/min, and 500 mL at a rate of 4.5 mL/min) by registering adverse events, assessing vital signs, and studying laboratory and instrumental findings. The pharmacokinetic parameters of succinic acid and arginine (AUC , C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$) were determined using a high-performance liquid chromatography/mass spectrometry at high resolution. The $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$ for succinic acid and arginine was 99.6 and 86.6%, respectively. The pharmacokinetic parameters for succinic acid and arginine in volunteers were as follows, respectively: the median maximum concentration in the blood plasma (C_{max} , mg/mL), 18.0 (interquartile interval IQR, 12.9 – 20.6) and 46.1 (IQR, 25.5 – 57.0); the median time to reach the maximum concentration (h), 0.8 (IQR, 0.6 – 0.8) and 0.9 (IQR, 0.8 – 0.9); the mean AUC_{0-t} (mg · h/mL), 19.9 ± 8.0 and 71.8 ± 27.5 ; the mean $AUC_{0-\infty}$ (mg · h/mL), 19.9 ± 8.0 and 83.2 ± 31.5 ; C_{max}/AUC_{0-t} median (h^{-1}), 0.9 (IQR, 0.9 – 1.0) with an average value of 0.7 ± 0.2 , which indicates the pharmacokinetic profile of metabolites, in general, typical for intravenous administration of the drug at a constant rate for a short period of time (short-term intravenous infusion of the drug). A single-chamber pharmacokinetic model was established for succinic acid and a two-chamber model for arginine; however, for both substances, a three-chamber model of plasma concentration versus time cannot be excluded. In total, volunteers reported 21 adverse events (the most prevalent: skin flushing, sore throat, dry mouth) classified as mild; no cases of participation termination caused by the development of adverse events were registered. Evidence of a favorable safety profile and good general and local tolerability of Unifusol-R at various infusion rates has been obtained from healthy volunteers. The obtained results allow the second-phase clinical trial of angio-protective and endothelium-protective effects of the proposed drug to be recommended.

Keywords: vasodilator; Unifusol; arginine succinate; phase-I clinical investigation; L-arginine; succinic acid; nitric oxide.